



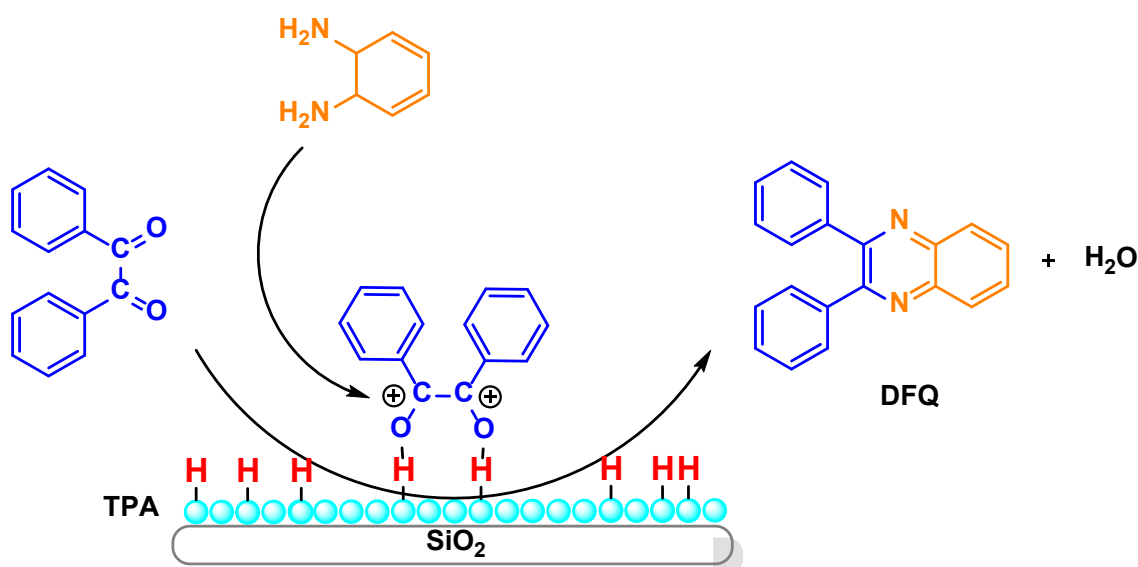
SINTESIS DE HETEROCICLOS MEDIANTE NANOPARTICULAS DE SILICE MESOPOROSA MODIFICADAS CON ACIDO TUNGSTOFOSFORICO

Alexis A. Sosa^{1*}, Gustavo P. Romanelli¹, Luis R. Pizzio¹

¹ Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas Dr. J.J. Ronco (CINDECA) (CONICET-CIC-UNLP), 47 N° 257, (B1900 AJK), La Plata, Argentina.

* Autor Corresponsal: asosa@quimica.unlp.edu.ar

Resumen Gráfico



Resumen

Los heterociclos están presentes en la mayoría de productos naturales bioactivos y drogas sintéticas, entre otras. Las aminas heterocíclicas son sustancias, muy comunes y tienen muchas propiedades biológicas importantes. Entre estas aminas, encontramos a las quinoxalinas, estas sustancias son de gran interés químico y biológico debido a la versatilidad que poseen, ya que pueden usarse en colorantes, agroquímicos y como bloques de construcción en fármacos, siendo este último uso uno de los más importantes en la química medicinal. Desde su descubrimiento, la síntesis de estos compuestos fue creciendo en interés en la medida que se descubrían sus propiedades, siendo la actividad biológica una de las más importantes. Motivados con estos antecedentes y la creciente demanda medioambiental de generar nuevas rutas de síntesis que involucren la catálisis heterogénea como punto de partida, en el presente trabajo se reporta la síntesis de 2,3 difenilquinoxalina (DFQ) empleando nanopartículas de sílice mesoporosa modificadas con ácido tungstofosfórico como catalizador.

Abstract

Heterocycles are present in most bioactive natural products and synthetic drugs, among others. Heterocyclic amines are substances, very common and have many important biological properties. Among these amines, we find quinoxalines, these substances are of great chemical and biological

interest due to the versatility they possess, since they can be used in dyes, agrochemicals and as building blocks in drugs, the latter being one of the most important in medicinal chemistry. Since its discovery, the synthesis of these compounds was growing in interest as their properties were discovered, being the biological activity one of the most important. Motivated by this background and the growing environmental demand to generate new synthetic routes that involve heterogeneous catalysis as a starting point, in this work we report the synthesis of 2,3 diphenylquinoxaline (DFQ) using mesoporous silica nanoparticles modified with tungstophosphoric acid as a catalyst.

Palabras Claves: Heterociclos, Quinoxalinas, Sílice, Ácido Tungstofosfórico

Keywords: Heterocycles, Quinoxalines, Silica, Tungstophosphoric Acid

1. Introducción

Los procesos catalíticos se han desarrollado en la medida que la síntesis clásica planteaba un problema ambiental y económicamente desfavorable. Con la finalidad de diseñar y obtener catalizadores con propiedades adecuadas, se han desarrollado rutas de síntesis para obtener materiales de tamaño nanométrico. En este trabajo se prepararon nanosfereas de sílice mesoporosa (MSN) con tamaños de poros regulables y se la utilizó como soporte del ácido tungstofosfórico (TPA), ya que presenta un área superficial (SBET) muy baja ($\sim 7 \text{ m}^2/\text{g}$), siendo necesario soportarlo sobre un sólido con alta superficie específica.

El empleo de catalizadores ácidos basados en TPA ha dado mejores rendimientos que los catalizadores inorgánicos convencionales para varias reacciones orgánicas como hidroxialquilaciones, condensaciones, oxidaciones, entre otras [1]. Es por eso que se trabajará sobre la síntesis clásica de DFQ y sus derivados; de manera de mejorarla y renovarla. Esta interesante propuesta se debe a que el anillo de quinoxalina y sus derivados son heterociclos importantes en la química medicinal [2] debido a que muestran una amplia gama en la actividad biológica que los ha convertido en estructuras de privilegio a la hora de innovar en el descubrimiento de nuevos fármacos [3]. El método de síntesis más común es la condensación de un compuesto 1,2-dicarbonilo con una 1,2-diamina aromática, en reflujo de etanol o ácido acético, con un tiempo de reacción de aproximadamente 12 horas y un rendimiento entre 34-85 % [4]. En este trabajo se preparó el soporte de MSN, se impregnó con TPA y el material obtenido se utilizó en la síntesis de DFQ con la finalidad de obtener una ruta de síntesis alternativa, ambientalmente benigna mediante el uso de catálisis heterogénea y fomentar el diseño de procesos eco-compatibles. En la actualidad, diferentes investigaciones se centran en el desarrollo de nuevas técnicas de reciclaje para ambos residuos que conduzcan a la obtención de un producto de alto valor agregado y amigable con el ambiente. La presencia en ellos de compuestos tales como silicatos o aluminosilicatos, los convierten en potenciales materias primas para la síntesis de zeolitas [9-11].

2. Materiales y Métodos

2.1 Preparación de los catalizadores

Las MSN se prepararon por hidrólisis de tetraetilortosilicato (TEOS), adicionando lisina como catalizador, bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) como agente tensioactivo, además de estireno como precursor de la plantilla y ácido cianoaléxico (ACVA) como iniciador de polimerización del estireno. En un procedimiento típico para preparar las partículas sílice/plantilla, se disolvió en primer término 0,35 g de CTAB en 108 ml de agua a 60 °C en un balón de tres bocas. Después que se obtuvo una solución clara, se añadió octano (32 ml), estireno (42 mg), lisina (0,08 g), TEOS (35,5 g) y ACVA (90,5 mg). La reacción se continuó durante 3 h en atmósfera de N₂ a 60 °C. Luego se detuvo el calentamiento y se dejó enfriar la suspensión a temperatura ambiente, se mantuvo en reposo durante 18 h y, posteriormente, se aisló el sólido por centrifugación (15000 rpm). Este material se lavó con etanol y finalmente se eliminó la plantilla mediante tratamiento térmico a 500 °C durante 3 h. Se prepararon muestras variando la relación entre las fases orgánica y acuosa, empleando relaciones volumétricas octano/agua $8,3 \times 10^{-4}$ y 0,3; sin modificar las concentraciones de los demás reactivos. Esto se hizo con el objeto de observar el efecto que tiene esta variable sobre las características de los materiales obtenidos. Su posterior impregnación (0,7 g de soporte) se realizó utilizando 0,3 g de ácido tungstofosfórico disueltos en 3 ml de solución etanol-agua 50 % (v/v) a temperatura ambiente. Se dejó en contacto hasta que se evaporó el solvente y luego se calcinó a 200 °C durante 2h, dando lugar a los catalizadores que denominamos: MSN-1@TPA y MSN-2@TPA, donde la relación volumétrica octano/agua, que se usa en la síntesis es igual a $8,3 \times 10^{-4}$ y 0,3 respectivamente.

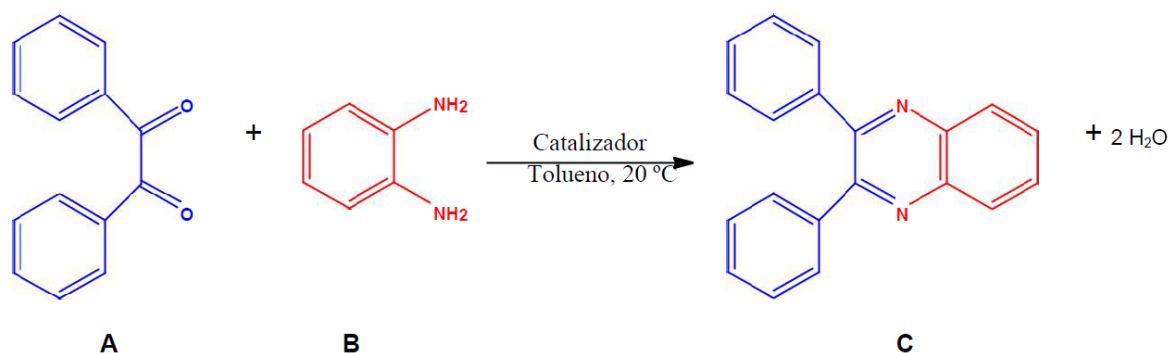
2.2. Caracterización de sólidos

Se caracterizó la morfología y el tamaño de las MSN usando microscopía electrónica de barrido (SEM), utilizando un equipo Philips 505, y microscopía electrónica de transmisión (TEM) realizada en un equipo JEOL 100 CX II, con voltaje de aceleración 100 kV y rango de magnificación de 270000x-450000x. Las isothermas de adsorción/desorción de nitrógeno se llevaron a cabo a la temperatura del nitrógeno líquido (77 K) utilizando un equipo Micromeritics ASAP 2020. Las especies químicas presentes en las muestras preparadas se evaluaron utilizando análisis por espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier, usando un equipo Bruker IFS 66, en el rango de 400-4000 cm⁻¹. Para la difracción de rayos X se empleó un equipo Philips PW-1732, usando radiación Cu K α , filtro de Ni, 20 mA y 40 kV en la fuente de alta tensión, barrido de 5 a 60° 2 θ y velocidad de barrido 1° por min. Los espectros de ³¹P MAS-NMR se adquirieron mediante un Bruker Avance II, operándose a

temperatura ambiente con una frecuencia de 161,9 MHz y la velocidad de rotación fue de 8 kHz. La cantidad de W en las soluciones de agua se determinó por espectrometría de absorción atómica utilizando un Varian AA Modelo 240 espectrofotómetro. La estimación de acidez de los sólidos se efectuó mediante titulación potenciométrica, suspendiendo el sólido en acetonitrilo y titulando con solución de n-butilamina en acetonitrilo. La variación de potencial se midió con un titulador automático, 794 Basic Titrino de Metrohm con unidad intercambiable 806 y electrodo para medir mV también de Metrohm.

2.3. Caracterización físicoquímica

Se realizaron ensayos para la preparación (Esquema 1) de DFQ (C) utilizando los materiales MSN-1@TPA, MSN-2@TPA y TPA como catalizadores en condiciones heterogéneas, en distintas relaciones porcentuales catalizador/reactivo A, con tolueno como solvente. El proceso general involucra la mezcla de 1 mmol de bencilo (A) y 1,2 mmol de 1,2 fenildiamina (B), con 0,5 % mmol de catalizador (50 mg) en 10 ml de tolueno a 20 °C, utilizando agitación magnética. El avance de la reacción y la cuantificación se realiza siguiendo la variación de la intensidad de la banda de adsorción ubicada a $\lambda = 345$ nm, en donde absorbe el producto de reacción, mediante un equipo UV-vis Perkin Elmer Lambda 35, empleando una curva de calibración. Luego de finalizada la reacción y separado el catalizador, se aísla el producto y purifica mediante recristalización.



Esquema 1. Síntesis de 2,3 difenil quinoxalina (DFQ)

3. Resultados y discusión

En las imágenes SEM y TEM se observó que los materiales (MSN-1@TPA y MSN-2@TPA) presentaron forma esférica con tamaño entre 24 y 32 nm, conformados a su vez por agrupamientos de nanopartículas de 5 nm. Las isoterms de adsorción-desorción de N₂ son de Tipo IV, características de materiales mesoporosos. MSN-1@TPA posee una distribución de tamaño de poros (DTP) unimodal con un diámetro medio (Dp) en 15,4 nm (con máximo en

5,8 nm). Mientras que MSN-2@TPA tiene una DTP bimodal con un D_p en 15,6 nm (con máximo en 3 y 16,2 nm). La red de mesoporos presentes en estos materiales es generada por el agrupamiento de las nanopartículas previamente mencionadas. Además, los sólidos sintetizados presentan una alta área superficial luego de su impregnación, presentándose en la Tabla 1 solo dos del total preparados y sus propiedades texturales más relevantes, comparadas con las de TPA másico. Los espectros FT-IR mostraron las bandas características del TPA y la eliminación completa de poliestireno.

Tabla 1. Propiedades texturales de los catalizadores

Catalizador	S_{BET} (m^2/g)	V_p^* (cm^3/g)	D_p^* (nm)	Acidez (mV)
TPA	7	0,014	8,2	632
MSN-1@TPA	138	0,47	15,4	474
MSN-2@TPA	222	0,86	15,6	194

* medidos por el método BJH

El estudio de los sólidos por rayos X, mostró un pico ancho que se extiende entre 15 y 35° de 2 θ indicativo de materiales silícicos con estructura amorfa, sin detectarse picos asignados a presencia de fases cristalinas relacionadas con el ácido tungstofosfórico, indicando que este se encuentra bien disperso sobre la sílice o presente como especies no cristalinas.

Se observó en el espectro de ^{31}P MAS-NMR dos picos intensos en -15,0 y -15,2 ppm indicando que está presente la especie $[PW_{12}O_{40}]^{3-}$. El corrimiento y ensanchamiento de la línea del anión tungstofosfato comparada con la del TPA másico (-15,3 ppm) se atribuye a la interacción del anión con los grupos Si-OH de la sílice. A partir de la determinación de W por absorción atómica, se evaluó que el contenido real de TPA en los materiales preparados difiere del valor nominal (30 % p/p) en menos de 0,5 %.

A partir de los valores del potencial inicial (E_i = mV) de la titulación potenciométrica se evaluó la fuerza ácida de la sílice mesoporosa modificada con TPA calcinada a 200 °C, estableciéndose la presencia de sitios ácidos muy fuertes ($E_i > 100$ mV), en comparación con la MSN sin modificar ($E_i < 10$ mV). En la Figura 1 se muestra la evolución de la conversión (aparición de C) en función del tiempo de reacción para el catalizador MSN-2@TPA, empelando diferentes relaciones porcentuales de catalizador/reactivo A.

Se puede observar que a medida que esta relación aumenta, también se verifica el incremento de la conversión alcanzándose valores cercanos al 100% a tiempos de reacción menores. El empleo de 50 mg de catalizador permite completar la reacción en tiempos de trabajo aproximadamente en 160 min, mientras que para 20 mg la reacción finaliza a los 1365 min.

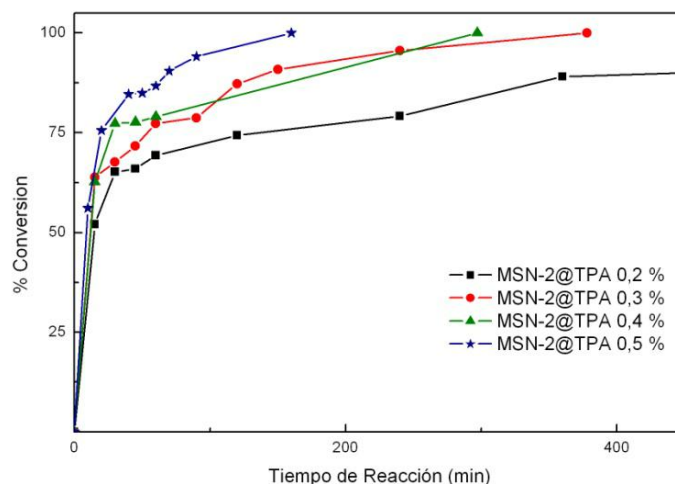


Figura 1. Respuesta catalítica de MSN-2@TPA.

La síntesis de DFQ necesita un medio ácido para su desarrollo [4], estas condiciones son proporcionadas por los protones aportados por el TPA inmovilizado en la matriz de sílice. En la Figura 2 se compara la respuesta catalítica de los materiales preparados comparados con el TPA másico. Se observó que la acidez de los materiales (mayor E_i) es suficiente para obtener en todos los casos una conversión completa de los reactivos en DFQ con 100% de selectividad. Además se concluye que el catalizador MSN-2@TPA que es el que posee mayor área superficial, es el que permite obtener una conversión completa a un menor tiempo de reacción (160 min), en tanto que MSN-1@TPA y TPA necesitan tiempos sustancialmente mayores (275 y 490 min respectivamente).

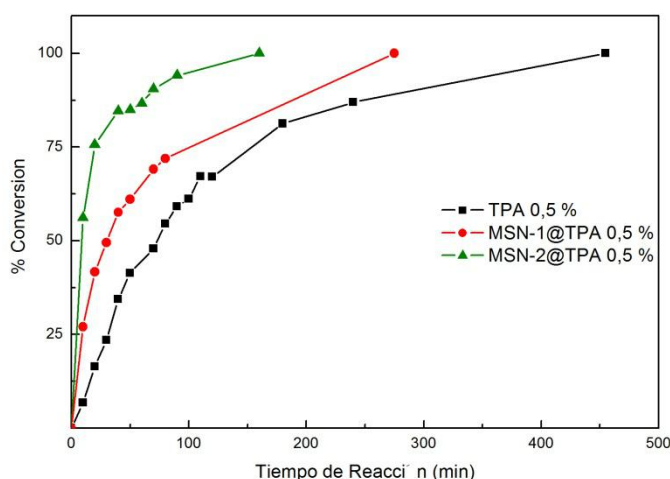


Figura 2. Respuesta catalítica de TPA, MSN-1@TPA y MSN-2@TPA

Con el fin de evaluar el reuso de los catalizadores, estos se aislaron, se secaron en estufa y se sometieron a un nuevo ensayo catalítico. A partir de los resultados obtenidos, puede observarse que hasta el segundo reuso, no se produce una pérdida de actividad catalítica

apreciable, lo que nos muestra que estos materiales preparados son una muy buena alternativa para utilizar en la síntesis heterogénea de la DFQ

4. Conclusiones

Se obtuvieron materiales basados en ácido tungstofosfórico impregnado en nanopartículas esféricas de sílice mesoporosa obtenidas en fase acuosa/orgánica mediante el método molde polimérico, con excelentes propiedades texturales y con características ácidas muy fuertes. Su uso permitió alcanzar con excelentes rendimientos, tiempos óptimos y un fácil procedimiento, una ruta alternativa en la síntesis de 2,3 difenilquinoxalinas.

Agradecimientos

Se agradece a L. Osiglio, G. Valle, E. Soto, M. Theiller y el financiamiento de CONICET y UNLP (X773).

5. Referencias

- [1] M.A. Schwegler, H. Van Bekkum, N. Munch, *Applied Catalysis A: General*, **1991**, 74, 191.
- [2] A. Jaso, B. Zarranz, I. Aldana, A. Monge, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2005**, 48, 2019.
- [3] A. Gazit, H. App, G. McMahon, J. Chen, A. Levitzki, F.D. Bohmer, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1996**, 39, 2170.
- [4] G.H.C. Woo, J.K. Snyder, Z.K. Wan, *Progress in Heterocyclic Chemistry*, **2002**, 14, 279.